

Rec'd PCT/PTO 11 MAR 2005



PCT/CH 03 / 00615
10/527555

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

REC'D 16 SEP 2003

WIPO PCT

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern,

11. Sep. 2003

PRIORITY

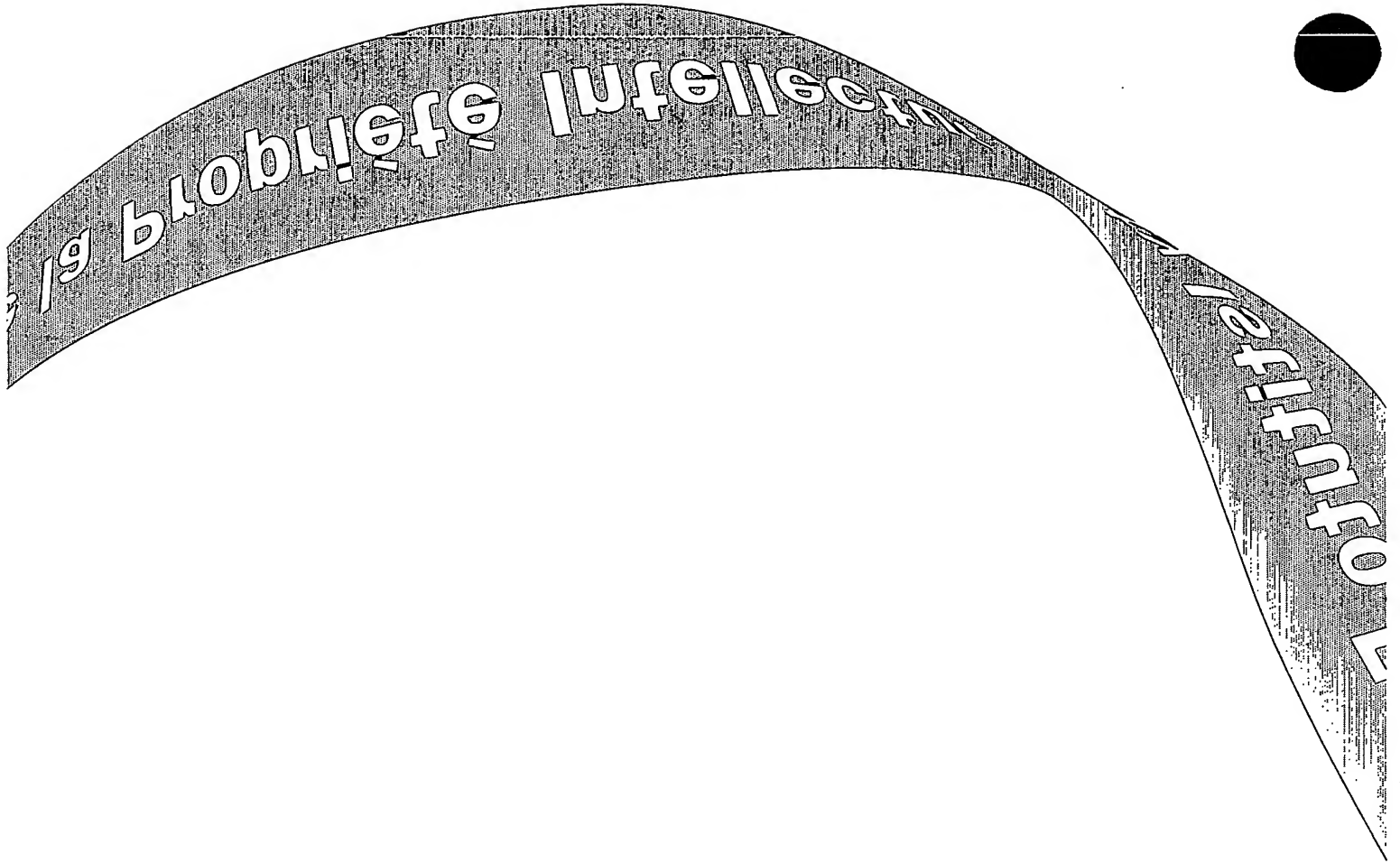
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

Heinz Jenni



Patentgesuch Nr. 2002 1556/02

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Neue stabile Zubereitungen von Alkyl-, Phenyl-Pyridonen für topische Anwendung.

Patentbewerber:

Mepha AG
Dornacherstrasse 114
4147 Aesch BL

Vertreter:

Braun & Partner Patent-, Marken-, Rechtsanwälte
Reussstrasse 22
CH-4054 Basel

Anmeldedatum: 13.09.2002

Voraussichtliche Klassen: A61K

Exemplar
Exemplaire invariable
Esemplare invariabile

155403

P1085CH

Mepha AG

13.09.2002 / bc

NEUE STABILE ZUBEREITUNGEN VON ALKYL-, PHENYL-PYRIDONEN FÜR TOPISCHE ANWENDUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Creme-Zubereitungen für topische Anwendungen, welche als Wirkstoff Alkyl-, Phenyl-Pyridone enthalten. Die Zubereitungen zeichnen sich durch gute chemische und physikalische Stabilität aus und sind lagerstabil.

Die erfindungsgemässe Creme-Zubereitungen eignen sich für die medizinische Behandlung von Hauterkrankungen, insbesondere von fibrotischer Natur.

Substituierte Alkyl-, Phenyl-Pyridone als Emulsionen sind für die Behandlung von Hauterkrankungen fibrotischer Natur bekannt. Wie bereits in US Patent 5,310,562 und EP 0 383 591 beschrieben, Pirfenidon [5-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon] hat ein breites Anwendungsspektrum in der Behandlung und Prophylaxe von Gewebe- und Hauterkrankungen, wie z.B. fibröse Läsionen, Lungenfibrose, Fibrose der Prostata, Sklerosen, Keloide, Kollagenosen, Narbenfalten, postoperative Verwachsungen, Alzheimer-Krankheit, etc.

WO 97/41830 beschreibt die Wirksamkeit von substituierten Pyridonen zur Reparatur und Prophylaxe von fibrosen Läsionen in Form von vielen Darreichungsformen, wie Kapseln, Tabletten, Pulvern, Granulaten, Sirups, injizierbaren Flüssigkeiten, Cremes, Salben, inhalierbaren Flüssigkeiten, Augentropfen, Suppositorien und Pillen.

WO 99/47140 offenbart Alkyl-, Phenyl-Pyridone, wie z.B. Pirfenidon als topische antiseptische pharmazeutische Zubereitungen in Form von Salben, Cremes oder Schäume. Der kritische Faktor der Aufgabe war, Formulierungen mit guter chemischer Stabilität bereitzustellen.

WO/16775 offenbart Gele als topische Zubereitungen von Alkyl-, Phenyl-Pyridonen, insbesondere Pirfenidon, für die Behandlung und Prophylaxe von Hauterkrankungen, besonders fibrotischer Natur, wie z.B. fibröse Läsionen, multiple Warzen, Kontaktdermatitis, Keloide, Heilung von Brandwunden, nach chirurgischer Wundversorgung etc. In der Einleitung werden auch Cremes und Salben erwähnt.

Es besteht weiterhin ein grosser Bedarf an pharmazeutisch wirksamen Cremes mit substituierten Pyridonen zur Behandlung von fibrotischen Läsionen der Haut. Cremes werden auf der geschädigten Haut besonders wohltuend und kühlend empfunden und in vielen Fällen Salben oder Gelen vorgezogen. Hydrophile Cremes verleihen ferner der Haut Feuchtigkeit und entfalten pflegende Eigenschaften. Cremes ziehen ausserdem meist vollständig in die Haut ein, wohingegen Gele auf der Hautoberfläche eintrocknen und zu einem Film führen, welcher in manchen Fällen als störend empfunden wird (Spannungsgefühl, kosmetische Beeinträchtigung durch schuppenähnliche Strukturen etc.).

Versuche haben jedoch gezeigt, dass Pyridone, wie Pirfenidon, ungeeignet sind für Emulsionen, da sie sich als Emulsionsbrecher verhalten, d.h. sie destabilisieren die Emulsion, in der sie enthalten sind. Wenn eine Emulsion „bricht“, dann trennen sich die öligen und wässrigen Phasen und es kommt zur unerwünschten Koaleszenz, eine Art Zusammenfliessen oder Gerinnen der Bestandteile. Es führt auch oft zu einer Veränderung des pH-Wertes und unter Umständen sogar zur Auskristallisation des Wirkstoffs. Diese nachteilige Eigenschaft des Pirfenidons wird in den genannten Patenten und Patentanmeldungen nicht diskutiert und keine Lehre zur Behebung angeboten. Cremes werden lediglich als mögliche topische Anwendungsformen erwähnt.

Um jedoch therapeutisch brauchbare Creme-Zubereitungen herzustellen, ist es unumgänglich, die Neigung des Pirfenidons zur Emulsionsbrechung zu überwinden und daher die chemische und physikalische Stabilität sowie die Lagerstabilität seiner Emulsion zu gewährleisten. Die Stabilitätsdaten sind an der Zulassung von pharmazeutischen Produkten durch die Gesundheitsbehörden massgeblich beteiligt.

Typische Parameter der Stabilität sind: die Homogenität der Formulierung, die Abwesenheit von Koaleszenz der Emulsionströpfchen (keine „Gerinnung“), praktisch konstante Viskosität, halbfeste Strukturen, die vollständige Auflösung des Wirkstoffs sowie keine spätere Auskristallisation des Wirkstoffs.

Ein weiteres Erfordernis an pharmazeutisch zulässigen Formulierungen ist, dass nur Hilfsstoffe verwendet werden, die pharmazeutisch akzeptabel sind und vorzugsweise in den Arzneibüchern beschrieben sind. Bei Hilfsstoffen, die in den Arzneibüchern nicht beschreibend sind, muss deren toxikologische Unbedenklichkeit durch meist kostspielige toxikologischen Untersuchungen nachgewiesen werden. Ebenso muss nachgewiesen werden, dass die Sicherheit der Patienten, d.h. Verträglichkeit und Wirksamkeit des Medikamentes in der beabsichtigten therapeutischen Anwendung gewährleistet ist.

Untersuchungen haben gezeigt, dass standardmässige Hilfsstoff-Formulierungen, wie sie beispielsweise in der USP (United States Pharmacopoeia) beschrieben sind, sich nicht eignen für die Herstellung von pharmazeutisch akzeptablen Emulsionen für topische Anwendungen mit Pirfenidon als Wirkstoff.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher, neue Creme-Zubereitungen mit Pyridonen als Wirkstoff zur Verfügung zu stellen, die ihre pharmazeutische Wirksamkeit behalten und gleichzeitig, selbst bei Temperaturbelastung, chemisch und physikalisch stabil sind und welche eine gute Lagerstabilität aufweisen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Cremes mit der angegebenen Formulierung eine hervorragende Stabilität aufweisen.

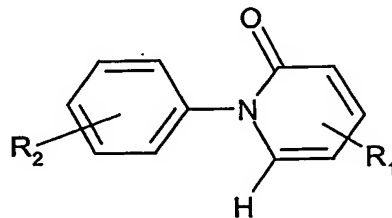
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine neue topische pharmazeutische Creme-Zubereitung zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Hauterkrankungen, insbesondere fibrotischer Natur, zur Förderung der Heilung von Verbrennungen und zur postoperativen Wundversorgung, enthaltend

- (a) substituiertes Pyridon, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Ester davon, als Wirkstoff
- (b) Emulgator
- (c) oberflächenaktiver Solubilisator

- (d) Triglycerid
- (e) Penetrationsverstärker
- (f) Konservierungsmittel
- (g) Antioxidationsmittel
- (h) pH-regulierendes Mittel
- (i) Wasser,

wobei die genannten Verbindungen einzeln oder in Gemischen eingesetzt werden.

Die Creme-Zubereitungen enthalten als Wirkstoff ein substituiertes Pyridon der Formel (I):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Ester davon, worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander C_1 - C_4 Alkyl, $COOH$ oder $COOAlkyl$ (C_1 - C_4) bedeuten, und R_2 ausserdem für Wasserstoff stehen kann.

R_1 und R_2 bedeuten als C_1 - C_4 Alkyl Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl oder t-Butyl. Wenn sie für den Rest $COOAlkyl$ (C_1 - C_4) stehen, so kann der (C_1 - C_4) Alkyl-Rest darin die zuvor genannten Bedeutungen haben.

Es werden substituierte Pyridone der Formel (I) bevorzugt, worin R_1 C_1 - C_4 Alkyl und R_2 Wasserstoff oder C_1 - C_4 Alkyl bedeuten. Besonders bevorzugt ist R_1 Methyl und R_2 Wasserstoff.

Als pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester des Pyridons sind die für den Fachmann bekannten Salze und Ester anzusehen, wie z.B mit Natrium, Magnesium, Oxalsäure, Bernsteinsäure etc.

Als Beispiele für Vertreter der Pyridone der Formel (I), welche in den erfindungsgemässen Creme-Zubereitungen als Wirkstoff enthalten sein können, seien die folgenden Verbindungen genannt:

5-Methyl-1-p-Tolyl-2-(1H)-Pyridon
3-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
3-Ethyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
4-Isopropyl-1- Phenyl-2-(1H)-Pyridon
5-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
3-Methyl-1-Carboxyphenyl-2-(1H)-Pyridon
5-Carboxy-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
4-Carboxymethyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon
5-t-Butyl-1-(p-Carboxyethylphenyl)-2-(1H-)Pyridon.

Bevorzugt ist als Wirkstoff 5-Methyl-1- Phenyl-2-(1H)-Pyridon, genannt Pirfenidon.

Die substituierten Pyridone sind bekannte Verbindungen und können nach den üblichen, dem Fachmann bekannten, Techniken hergestellt werden, wie sie beispielsweise in US Patent 3,974,281 beschrieben sind.

Cremes sind mehrphasige Arzneiformen, die halbfest sind. Sie sind sogenannte „nicht wegfließende“ Emulsionen bestehend aus einer lipophilen und einer hydrophilen wässrigen Phase. Sie enthalten den Wirkstoff gelöst oder dispergiert in der wässrigen oder in der öligen Phase.

Die erfindungsgemässen Cremes sind Öl-in-Wasser Emulsionen, die in der äusseren Phase wässrig sind. Sie erhalten Emulgatoren mit einem HLB-Wert von 8 bis 18.

Als Emulgatoren kommen beispielsweise die folgenden anionischen und nichtionischen Emulgatoren in Frage: anionische Emulgatorwachse, Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol, Stearinsäure, Ölsäure, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere, Anlagerungsprodukte von 2 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl, Lecithin, Wollwachsöl (Lanolin), Sorbitanester, Polyoxyethylenalkylester, Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester oder Polyvinylalkohol. Bevorzugt sind Glycerinmonooleat und Stearinsäure.

Als oberflächenaktive Solubilisatoren (Lösungsvermittler) eignen sich beispielsweise Diethylenglykolmonoethylether, Lecithin, Polyethylpropylenglykol-Copolymer, Cyclodextrine, Glyceryl monostearate wie z.B. Solutol HS 15 (Macrogol-15-hydroxystearat von BASF), Sorbitanester, Polyoxyethylensorbitansäureester, Polyvinylalkohol, Natriumlaurylsulfat (anionische), Glycerylmonooleate etc.

Als Triglyceride kommen mittelkettige und hoch-molekulare Triglyceride in Frage. Mittelkettige Triglyceride sind Glycerinester der Fettsäuren mit nur 6-12 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Capryl-Caprinsäuretriglycerid. Hoch-molekulare Triglyceride sind Glycerinfettsäureester mit langkettigen Fettsäuren. Sie sind z.B. aus verschiedenen natürlichen Fetten hergestellte Triglyceridgemische. Bevorzugt werden mittelkettige Triglyceride eingesetzt, insbesondere Capryl-Caprinsäuretriglycerid.

Zu den geeigneten Eindringungsverstärker (penetration enhancers) zählen z.B. Isopropylmyristat, Ölsäure, Natriumlaurylsulfat oder 1,2-Propandiol. Bevorzugt ist 1,2-Propandiol.

Typische Beispiele für Konservierungsmittel sind Benzylbenzoate, Benzoessäure, Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid, N-Cetyl-N,N,N-Trimethylammoniumbromid (Cetrimid, Fa. Merck), Chlorhexidin, Chlorbutanol, Chlorcresol, Imidurea, die Parabene, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylparaben, Natriummethylparaben, Natriumpropylparaben, Kaliumsorbat, Natriumbenzoat, Natriumpropionat, Phenol, Phen-oxyethanol, Phenylethylalkohol, Phenylmercuriacetat, Phenylmercuriborat, Phenylmercurinitrat, Sorbinsäure oder Thiomersal (Natriummethylmercurithiosalicylat). Bevorzugt sind Methylparaben, Propylparaben sowie Natriummethylparaben und -propylparaben.

Beispiele für Antioxidantien sind Natriummetabisulfit, alpha-Tocopherol, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Natriumascorbat, Ascorbylpalmitat, butyliertes Hydroxyanisol, butyliertes Hydroxytoluol, Fumarsäure oder Propylgallat. Bevorzugtes Antioxidant ist Natriummetabisulfit.

Als pH-regulierendes Mittel kommen z.B. Natriumhydroxid, Salzsäure, Puffersubstanzen, wie z.B. Natriumdihydrogenphosphat oder Dinatriumhydrogenphosphat, in Frage.

Die Creme-Zubereitungen können ferner weitere Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, wie z.B. Fettungsmittel, Lösungsmittel, Konsistenzgeber oder Hydrotrope zur Verbesserung des Fließverhaltens.

Als Fettungsmittel eignen sich z.B. Ölsäuredecylester, hydriertes Ricinusöl, leichtes Mineralöl, Mineralöl, Polyethylenglykol, Natriumlaurylsulfat.

Als Lösungsmittel kommen Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Sesamöl, Sojabohnenöl, Ethyloleat, Glycerin, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat oder Polyethylenglykol.

Als Konsistenzgeber eignen sich beispielsweise Cetylalkohol, Cetylesterwachs, hydriertes Ricinusöl, mikrokristalline Wachse, nichtionische Emulgatorwachse, Bienenwachs, Paraffin oder Stearylalkohol.

Geeignete Hydrotrope sind Alkohole, wie beispielsweise Ethanol, Isopropylalkohol oder Polyole, wie z.B. Glycerin.

Die erfindungsgemässen Creme-Zubereitungen enthalten vorzugsweise einen Wirkstoffgehalt von 0,5-9 Gew.-%, bevorzugt 3-7 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitung.

Typische Formulierungen der erfindungsgemässen Creme-Zubereitungen enthalten

- (a) 3-7 Gew.-% Wirkstoff
- (b) 3-30 Gew.-% Emulgator
- (c) 5-65 Gew.-% oberflächenaktiver Solubilisator

- (d) 5-30 Gew.-% Triglycerid
- (e) 2-20 Gew.-% Penetrationsverstärker
- (f) 2-20 Gew.-% Fettungsmittel
- (g) 3-30 Gew.-% Konsistenzgeber
- (h) 0,01-3 Gew.-% Konservierungsmittel
- (i) 0,1-5 Gew.-% Antioxidationsmittel
- (j) 1-50 Gew.-% Lösungsmittel
- (k) 20-80 Gew.-% Wasser.

Bevorzugte Creme-Zubereitungen der Erfindung enthalten

- 3-7 Gew.-% Wirkstoff
- 5-12,5 Gew.-% Cetylstearylalkohol
- 10-45 Gew.-% Macrogol-15-hydroxystearat
- 7-20 Gew.-% mittelkettiges Triglycerid
- 3-10 Gew.-% Propandiol
- 3-10 Gew.-% Ölsäuredecylester
- 5-12,5 Gew.-% Stearinsäure
- 0,02-3 Gew.-% Natriummethylparaben und Natriumpropylparaben
- 0,2-3 Gew.-% Natriummetabisulfit
- 1-50 Gew.-% Lösungsmittel
- Gereinigtes Wasser ad 100 Gew.-%.

Die Cremes werden dadurch zubereitet, dass man gleichzeitig, in separaten Vorrichtungen, die lipophile Bestandteile zum Zusammenschmelzen bringt und die Schmelze auf 60-80°C erwärmt, und die wässrige Phase ebenfalls auf die gleiche Temperatur erwärmt. Anschliessend wird die wässrige Phase in die ölige Phase eingearbeitet, die Mischung homogen emulgiert und bis zur halbfesten Creme gerührt. Der pH-Wert wird auf 5-7,5 eingestellt.

Die erfindungsgemässen topischen Creme-Zubereitungen eignen sich für die Behandlung oder Prophylaxe von Hauterkrankungen, wie sie in WO 00/16775 beschrieben sind. Sie sind besonders geeignet für die Behandlung und Prophylaxe von Hauterkrankungen fibrotischer Natur, wie z.B. fibröse Läsionen, multiple Warzen, Kontaktdermatitis, Keloide, sowie zur Förderung der Heilung von Brandwunden und zur postoperativen Wundversorgung etc.

Die erfindungsgemässen Zubereitungen liefern pharmazeutisch wirksame und kosmetisch ansprechende Cremes. Sie weisen gute chemische und physikalische Stabilität auf, sowohl nach der Herstellung, nach 3-6 Monaten als auch nach längerer Lagerung, so dass es weder zur Phasentrennung noch zur Auskristallisation des Wirkstoffs kommt.

VEGLEICHBSBEISPIELE

Vergleichsbeispiel 1

Eine hydrophile Salbe gemäss USP 23 (United States Pharmacopoeia) wurde zubereitet:

Hilfsstoffe	Mengenanteil
Polypropylenglykol	12,0 g
Stearylalkohol	25,0 g
Weisses Vaseline	25,0 g
Methylparaben	0,025 g
Propylparaben	0,015 g
Natriumlaurylsulfat	10,0 g
Gereinigtes Wasser	27,9 g

In diese Salbengrundlage wurde Pirfenidon, in den Mengen 3,5; 5,0 und 10 Gew-%, nach der konventionellen Technik, wie sie in USP 23 geschrieben ist, folgendermassen eingearbeitet:

Stearylalkohol und weisses Vaseline wurden im Dampfbad geschmolzen und auf etwa 75°C erwärmt. Die übrigen Bestandteile, inklusive Pirfenidon, wurden hinzugefügt, nachdem sie in Wasser gelöst und ebenfalls auf 75°C erwärmt wurden. Das Gemisch wurde bis zum Festwerden gerührt. Die fertige Salbe wurde anschliessend in kleine Kunststofftuben mit Gewinde abgefüllt und mit einem Schraubendeckel verschlossen.

Die Stabilitätsvorprüfung zeigte, dass die Salbe physikalisch stabil war, bevor sie der kompletten Stabilitätsprüfung, inkl. der Ermittlung chemischen und physikalisch-chemischen Parametern, unterzogen wurde.

Nach 6 monatiger Lagerung unter Standardbedingungen ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $59\% \text{ rh} \pm 5\%$; "rh" steht für "relative humidity", Luftfeuchtigkeit) entstand in der Salbenzubereitung eine Phasentrennung, die Emulsion wurde durch Koaleszenz inhomogen (d.h. es kam zum Zusammenfließen der Tröpfchen, "Gerinnen"). Ausserdem hat der Wirkstoff sich während der Lagerung auskristallisiert, und zwar in allen drei Konzentrationsproben mit jeweils 3,5 Gew.-%, 5 Gew.-% und 10 Gew.-% Pirfenidon. Ein Teil der Salben wies ferner einen so hohen Viskositätsverlust auf, dass sie sich verflüssigten.

Die nach USP 23 zubereitete Salbenformulierung mit Pirfenidon zeigt somit unzureichende Stabilität sowohl bezüglich der Salbenformulierung selbst als auch bezüglich des Wirkstoffes und ist für pharmazeutische Anwendung ungeeignet.

Vergleichsversuch 2

Eine Creme wurde nach der folgenden Rezeptur zubereitet:

Bestandteile	Mengenanteil
Pirfenidon	5,0 g
Propylenglykol	5,0 g
Ölsäuredecylester	5,0 g
Mittelkettiges Triglycerid	10,0 g
Diisopropyladipat	5,0 g
Stearinsäure	5,0 g
Cetylstearylalkohol	5,0 g
Polyoxyethylen-40-stearat	2,5 g
Sorbitanmonostearat	2,5 g
Natriummethylparaben	0,2 g
Natriumpropylparaben	0,2 g
Gereinigtes Wasser	54,6 g

Die folgenden Bestandteile wurden im Dampfbad geschmolzen und unter langsamen Rühren auf 80°C erwärmt: Ölsäuredecylester, mittelkettiges Triglycerid, Diisopropyladipat, Stearinsäure, Cetylstearylalkohol, Polyoxyethylen-40-stearat

und Sorbitan-monostearat. Die restlichen Bestandteile, inkl. Pirfenidon, wurden in Wasser gelöst und ebenfalls auf 80°C erwärmt. Die heisse wässrige Lösung wurde unter kräftigem Rühren zu der Schmelze gegeben und unter Rühren auf 30°C abgekühlt. Die fertige Creme wurde in Kunststofftuben mit Gewinde abgefüllt und mit Schraubendeckel verschlossen. Ein Teil wurde in Tuben abgefüllt.

Stabilitätsprüfungen wurden, wie in Vergleichsbeispiel 1 beschrieben, durchgeführt.

Die Zubereitung war vor Beginn der Prüfungen homogen, d.h. stabil. Nach 6 Monaten Lagerung unter Standardbedingungen (25°C \pm 2°C, 60% rh \pm 5%), wies die Creme folgende Eigenschaften auf:

- Der Pirfenidongehalt der Probe blieb unverändert, d.h. sie blieb chemisch stabil.
- Die Probe enthielt auskristallisiertes Pirfenidon. Die scharfkantigen Körner des auskristallisierten Wirkstoffs verursachten unannehmable Kratzspuren beim Auftragen auf die Haut.

Die Creme-Zubereitung erwies sich durch diese Eigenschaft als ungeeignet für pharmazeutische Anwendungen und somit nicht zulassungsfähig bei den Gesundheitsbehörden.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung, ohne jedoch diese einzuschränken.

BEISPIEL 1

Eine erfindungsgemässe Creme wurde nach der folgenden Rezeptur zubereitet:

Bestandteile	Mengenanteil
Pirfenidon	500 g
Solutol HS 15	2500 g
Polypropylenglykol	500 g
Ölsäuredecylester	500 g
Mittelkettiges Triglycerid	1000 g
Stearinsäure	750 g
Cetylstearylalkohol	750 g
Natriummethylparaben	20 g
Natriumpropylparaben	10 g
Gereinigtes Wasser	3470 g

Die Creme-Zubereitung wurde wie folgt hergestellt:

Solutol HS 15 (Macrogol-15-hydroxystearat von BASF; ein nichtionischer Solubilisator) wurde im Wasserbad bei 75°C geschmolzen. Das Pirfenidon wurde unter Rühren in das geschmolzene Solutol HS 15 gegeben, bis eine klare Lösung entstand. Zu dieser Lösung wurden die Bestandteile Polypropylenglykol, Ölsäuredecylester, mittelkettiges Triglycerid, Stearinsäure und Cetylstearylalkohol gegeben, und das Rühren wurde bei 75°C fortgesetzt.

Natriummethylparaben und Natriumpropylparaben wurden in 3470 g gereinigtem Wasser bei 70°C gelöst. Die fetthaltige Schmelze und die wässrige Lösung wurden bei den genannten Temperaturen zusammen gemischt, kurz unter Vakuum gesetzt, und während 15 Minuten bei 70°C gerührt. Das Gemisch wurde anschliessend unter Rühren auf 45°C abgekühlt, bei dieser Temperatur während 5 Minuten homogenisiert und weiter auf Raumtemperatur abgekühlt ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Die erhaltene Creme wurde in Tuben abgefüllt.

Es wurde eine Creme mit den folgenden Eigenschaften erhalten:

Erscheinungsbild:	weiss bis farblos, homogen; keine Kristalle
pH (potentiometrisch):	6,2
Viskosität: (Rotationstyp-Viskosimeter, Schergeschwindigkeit 11,8/s bei 20°C)	38900 mPa.s
Gehalt an Pirfenidon (HPLC):	101,2 % des theoretischen Wertes
Gehalt an Verunreinigungen und Zersetzungsprodukten: (HPLC, 100% Methode)	< 0,1 %

Ergebnisse der Stabilitätsprüfungen:

Zu Beginn lag eine homogene Creme vor. Die eine Hälfte der Proben wurde bei Standardbedingungen ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $60\% \text{ rh} \pm 5\%$) gelagert, die zweite Hälfte bei $31^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $70\% \text{ rh} \pm 5\%$. Die Lagerung erfolgte während 6 Monaten.

Die Proben aus beiden Lagerbedingungen waren nach 6 Monaten immer noch frei von Kristallen. Der pH-Wert, die Viskosität, der Wirkstoffgehalt und die Zersetzungsprodukte wiesen nur die üblichen Abweichungen auf, die im Schwankungsbereich der Analysemethoden liegen.

Die Zubereitung des Beispiels 1 erwies sich damit als stabil und kann als eine pharmazeutisch akzeptable Formulierung eingesetzt werden.

BEISPIEL 2

Analog Beispiel 1 wurde die folgende Creme-Formulierung zubereitet:

Bestandteile	Mengenanteil
Pirfenidon	5,0 g
Solutol HS 15	10,0 g
Polypropylenglykol	8,0 g
Ölsäuredecylester	3,0 g
Mittelkettiges Triglycerid	2,0 g
Stearylsäure	10,0 g
Cetylstearylalkohol	10,0 g
Natriummethylparaben	0,2 g
Natriumpropylparaben	0,2 g
Gereinigtes Wasser	51,6 g

Es wurde eine Creme mit den folgenden Eigenschaften erhalten:

Erscheinungsbild:	weiss, homogen; keine Kristalle
pH (potentiometrisch):	6,4
Viskosität: (Rotationstyp-Viskosimeter, Schergeschwindigkeit 11,8/s bei 20°C)	47020 mPa.s
Gehalt an Pirfenidon (HPLC):	100,8 % des theoretischen Wertes
Gehalt an Verunreinigungen und Zersetzungsprodukten: (HPLC, 100% Methode)	< 0,1 %

Ergebnisse der Stabilitätsprüfungen:

Zu Beginn lag eine homogene Creme vor. Die eine Hälfte der Proben wurde nun bei Standardbedingungen (25°C ± 2°C, 60% rh ± 5%) gelagert, die zweite Hälfte bei 31°C ± 2°C, 70% rh ± 5%. Die Lagerung erfolgte während 6 Monaten.

Die Proben aus beiden Lagerbedingungen waren nach 6 Monaten immer noch frei von Kristallen. Der pH-Wert, die Viskosität, der Wirkstoffgehalt und die Zersetzungsprodukte wiesen nur die üblichen Abweichungen auf, die im Schwankungsbereich der Analysemethode liegen.

Die Creme-Zubereitung des Beispiels 2 ist stabil und kann als eine pharmazeutisch akzeptable Formulierung eingesetzt werden.

BEISPIEL 3

Analog Beispiel 1 wurde die folgende Creme-Formulierung zubereitet:

Bestandteile	Mengenanteil
Pirfenidon	5,0 g
Solutol HS 15	22,0 g
Polypropylenglykol	3,0 g
Ölsäuredecylester	12,0 g
Mittelkettiges Triglycerid	9,0 g
Stearinsäure	4,5 g
Cetylstearylalkohol	4,5 g
Natriummethylparaben	0,2 g
Natriumpropylparaben	0,1 g
Natriummetabisulfit	1,0 g
Gereinigtes Wasser	39,7 g

Bei der Herstellung der Creme wurde Natriummetabisulfit zusammen mit Natriummethylparaben und Natriumpropylparaben in Wasser bei 70°C gelöst. Ansonsten wurde wie in Beispiel 1 verfahren.

Es wurde eine Creme mit den folgenden Eigenschaften erhalten:

Erscheinungsbild:	weiss, homogen; keine Kristalle
pH (potentiometrisch):	6,3
Viskosität: (Rotationstyp-Viskosimeter, Schergeschwindigkeit 11,8/s bei 20°C)	41256 mPa.s
Gehalt an Pirfenidon (HPLC):	99,7 % des theoretischen Wertes
Gehalt an Verunreinigungen und Zersetzungsprodukten: (HPLC, 100% Methode)	< 0,1 %

Ergebnisse der Stabilitätsprüfungen:

Zu Beginn lag eine homogene Creme vor. Die eine Hälfte der Proben wurde nun bei Standardbedingungen ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $60\% \text{ rh} \pm 5\%$) gelagert, die zweite Hälfte bei $31^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $70\% \text{ rh} \pm 5\%$. Die Lagerung erfolgte während 6 Monaten.

Die Proben aus beiden Lagerbedingungen waren nach 6 Monaten immer noch frei von Kristallen. Der pH-Wert, die Viskosität, der Wirkstoffgehalt und die Zersetzungsprodukte wiesen nur die üblichen Abweichungen auf, die im Schwankungsbereich der Analyseverfahren liegen.

Die Creme-Zubereitung aus Beispiel 3 ist stabil und für pharmazeutische Anwendung geeignet.

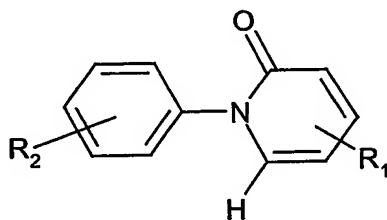
PATENTANSPRÜCHE

1. Eine topische pharmazeutische Creme-Zubereitung zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Hauterkrankungen, insbesondere fibrotischer Natur, sowie zur Förderung der Heilung von Verbrennungen und zur postoperativen Wundversorgung, enthaltend

- (a) substituiertes Pyridon, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Ester davon, als Wirkstoff
- (b) Emulgator
- (c) oberflächenaktiver Solubilisator
- (d) Triglycerid
- (e) Penetrationsverstärker
- (f) Konservierungsmittel
- (g) Antioxidationsmittel
- (h) pH-regulierendes Mittel
- (j) Wasser,

wobei die genannten Verbindungen einzeln oder in Gemischen eingesetzt werden.

2. Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff substituiertes Pyridon der Formel (I) enthalten:



worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander C₁-C₄ Alkyl, COOH oder COOAlkyl (C₁-C₄) bedeuten, und R₂ ausserdem für Wasserstoff stehen kann.

3. Zubereitungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (I) R₁ C₁-C₄ Alkyl und R₂ Wasserstoff oder C₁-C₄ Alkyl bedeutet.

4. Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff 5-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon (Pirfenidon) ist.
5. Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in einer Menge von 0,5 – 9 Gew.-%, bevorzugt 3-7 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitung eingesetzt wird.
6. Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Triglycerid ein hoch-molekulares Triglycerid oder ein mittelkettiges Triglycerid ist.
7. Zubereitungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Triglycerid ein mittelkettiges Triglycerid, bevorzugt Capryl-Caprinsäuretriglycerid ist.
8. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Emulgator Glycerinmonooleat oder Stearinsäure ist.
9. Zubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend
 - (a) 3-7 Gew.-% Wirkstoff
 - (b) 3-30 Gew.-% Emulgator
 - (c) 5-65 Gew.-% oberflächenaktiver Solubilisator
 - (d) 5-30 Gew.-% Triglycerid
 - (e) 2-20 Gew.-% Penetrationsverstärker
 - (f) 2-20 Gew.-% Fettungsmittel
 - (g) 3-30 Gew.-% Konsistenzgeber
 - (h) 0,01-3 Gew.-% Konservierungsmittel
 - (i) 0,1-5 Gew.-% Antioxidationsmittel
 - (j) 1-50 Gew.-% Lösungsmittel
 - (k) 20-80 Gew.-% Wasser
10. Zubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend
 - 3-7 Gew.-% Wirkstoff
 - 5-12,5 Gew.-% Cetylstearylalkohol
 - 10-45 Gew.-% Macrogol-15-hydroxystearat
 - 7-20 Gew.-% mittelkettiges Triglycerid

- 3-10 Gew.-% Propandiol
- 3-10 Gew.-% Ölsäuredecylester
- 5-12,5 Gew.-% Stearinsäure
- 0,02-3 Gew.-% Natriummethylparaben und Natriumpropylparaben
- 0,2-3 Gew.-% Natriummetabisulfit
- 1-50 Gew.-% Lösungsmittel
- Gereinigtes Wasser ad 100 Gew.-%.

Zusammenfassung

Neue stabile Zubereitungen von Alkyl-, Phenyl-Pyridonen für topische Anwendung. Insbesondere eine topische pharmazeutische Creme-Zubereitung zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Hauterkrankungen, insbesondere fibrotischer Natur, sowie zur Förderung der Heilung von Verbrennungen und zur postoperativen Wundversorgung, enthält als Wirkstoff substituierte Pyridone oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze oder Ester. Der Wirkstoff ist bevorzugt 5-Methyl-1-Phenyl-2-(1H)-Pyridon (Pirfenidon). Die Cremes sind sowohl chemisch als auch physikalisch stabil.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.